

症例報告

鉄剤静注により血小板減少をきたした症例の臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成23年1月27日受付)

(平成23年3月7日受理)

鉄欠乏性貧血ではその病態生理と鉄剤投与による反応性は異なっているようで、二次性高血小板血症も認められている。今回、鉄欠乏性貧血の患者に鉄剤（シデフェロン）を静注したところ、貧血の改善と血小板減少がみられ、投与を中止すると軽度貧血再増悪と血小板の増加傾向が認められたので報告する。長期間の重症貧血および低酸素状態などでは erythropoietin に対する骨髓の赤芽球や肝臓および脾臓の反応性は多様なようである。本成績では血小板数と Hb 濃度は負相関、鉄剤投与量（回数）と血小板減少率は正相関を示した。しかし、腎性貧血患者への erythropoietin 投与時、貧血の改善は認められたが血小板への反応性は一定していなかった。これらは個々の病態において、thrombopoietic cytokines の各臓器への感受性が異なっているためかも知れない。

鉄欠乏性貧血の治療は鉄剤の経口と静注投与があるが、経口鉄剤投与禁忌の場合と不耐性の場合には後者の静注投与が適応となるとされている。さて、臨床的に、鉄欠乏性貧血時には二次性高血小板血症をきたすことがあり¹⁻⁴⁾、その病態因子として erythropoietin（以下、EPO と略す）の関与が推察されているが²⁻⁴⁾、鉄剤静注より見た血小板減少の検討は少ないようである。今回、9 症例において、シデフェロン投与経過中にその減少と中止後、血小板の再増加を認めたので報告する。

対象および方法

対象は鉄欠乏性（小球性）貧血を示した15歳～43歳の9例（女性8例、男性1例）である。症例1, 3～8は

静注鉄剤として、シデフェロン1A（鉄として50mg）を週4～5日間約3～4週間投与、症例2は経口鉄剤（硫酸鉄水和物）1錠/日服用後静注に変更、症例9は投与開始8週まで2A/週、その後、中止する12週まで1A/週で経過観察した。なお、症例5は貧血再増悪のため2度の静注を行った。また、対象として経口鉄剤（硫酸鉄水和物：50mg/日）服用者（女性5例：15.6±2.6歳）の末梢血も比較検討した。検査項目は赤血球（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）、Hb（g/dl）、MCV[Ht(%) / 赤血球数（ $10^6/\mu\text{l}$ ） $\times 10$]、血小板（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）および白血球（ $/\text{mm}^3$ ）である。さらに、血小板への EPO の関与が推察されるため、エポエチンベータ（6000IU）投与中の慢性腎不全による腎性貧血患者3例の経過も観察し、また、副甲状腺機能亢進症、高血圧に異食症を示した未治療鉄欠乏性貧血の79歳（女性）の経過も検討した。なお、有意差検定は Student's t test によった。

結 果

表1に全症例のシデフェロン静注前の臨床検査値を示す。女性8例と男性1例で、若年者は陸上部員で40歳以上の女性は婦人科疾患を有していた。それらの末梢血の平均値は赤血球 $399 \pm 31 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ 、Hb 9.2 ± 1.9 (g/dl)、MVC 77.1 ± 11.7 、血小板 $26.7 \pm 6.0 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ 、白血球 $5020 \pm 1481 (/ \text{mm}^3)$ である。表2に今回対象とした9例（症例5は再投与）の末梢血の投与前、投与後1週目～4週目と中止後の臨床値を示す。鉄剤静注後、赤血球、MCV と Hb は有意の漸増と血小板の有意の減少が認められた。そのシデフェロン静注中止後、血小板の

増加および赤血球と Hb の減少傾向がみられた。そこで、これら血小板の減少が経口鉄剤でも惹起されるかどうか検討したが、3ヵ月間の経過では明らかな変化はみられなかった(表3)。次に、3症例(症例2, 5, 9)の末梢血の検査推移を表4に示す。症例2は陸上選手で経口鉄剤服用にて十分貧血が改善しないため、MCVは正常であったが鉄剤静注を開始したところ、3週後に血小板数のみ減少が認められ、貧血の改善はみられず、軽度のMCVの低下をきたした。症例5は婦人科疾患を有する40歳代の女性であるが貧血著明なため2度の機会(経口鉄剤不耐用性のため)に鉄剤静注すると2度とも貧血の改善と逆に血小板の減少傾向が認められた。症例9は著

明な低色素性貧血の男性陸上部員で、1週2回投与で8週目まで貧血の改善と血小板の減少が見られたが、1週1回投与とすると、血小板の増加と軽度の貧血増悪が中止後まで認められた。図1に9症例経過中の各々の血小板数とHb濃度の相関を示す。図の如く、相関係数 $r = -0.456$ ($p < 0.001$)の有意の負相関を認めた。さらに、異食症「生米をたべる」を示す鉄欠乏性貧血の1症例の経過(図2)を示す。貧血が高度になると「生米」を食べる量が増加し、その経過の血小板とHb相関は $r = -0.903$ と明らかな関係であった。図3に、各症例のシデフェロン静注経過中の投与延べ回数と血小板減少率(%)の相関を示す。鉄剤静注量との間に $r = +0.532$ の有

表1 シデフェロン静注により血小板減少をきたした症例の検査所見

症例	年齢/性別	赤血球	Hb	MCV	血小板	白血球
1	15/F	413	11.3	90.3	18.8	3900
2	18/F	397	11.1	93.2	19.6	4200
3	27/F	440	0.9	87.3	29.1	8100
4	43/F	332	6.8	67.5	25.7	3200
5-1	43/F	417	9.8	76.7	24.9	6000
5-2		402	8.5	68.7	21.3	6500
6	40/F	433	6.9	61.4	27.1	3700
7	15/F	396	11.1	88.1	36.9	4900
8	16/F	388	8.3	71.6	34.3	4700
9	15/M	371	7	65.8	29.1	5000
	24.2	399	9.2	77.1	26.7	5020
	± 14.9	± 31	± 1.9	± 11.7	± 6.0	± 1481

赤血球： $10^4/\text{mm}^3$ ，Hb：g/dl，血小板： $10^4/\text{mm}^3$ ，白血球： $/\text{mm}^3$

MCV：Ht (%) / 赤血球 ($10^6/\mu\text{l}$) $\times 10$

表2 シデフェロン静注による末梢血検査値の推移

	前	1週	2週	3週	4週	中止後
No	10	10	10	8	4	6
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	399 ± 31	410 ± 31	424 ± 34	445 ± 39	$465 \pm 21^{**}$	434 ± 36
Hb (g/dl)	9.2 ± 1.9	10.0 ± 1.5	10.7 ± 0.8	11.8 ± 0.9	12.6 ± 1.2	11.7 ± 1.4
MCV	77.1 ± 11.7	81.6 ± 8.6	82.3 ± 7.8	$85.1 \pm 5.6^{**}$	86.3 ± 3.0	87.0 ± 6.5
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	26.7 ± 6.0	24.1 ± 6.4	22.8 ± 6.5	20.5 ± 5.9	$17.7 \pm 4.1^*$	23.3 ± 6.6
白血球 ($\times 100/\text{mm}^3$)	50 ± 15	51 ± 12	53 ± 13	51 ± 11	54 ± 9	52 ± 14

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

表3 経口鉄剤投与症例の末梢血検査値の推移

	前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	415 ± 38	416 ± 61	434 ± 52	435 ± 62
Hb (g/dl)	11.8 ± 1.4	12.0 ± 0.7	12.0 ± 1.4	12.2 ± 1.1
MCV	85.0 ± 9.2	86.8 ± 5.4	86.2 ± 6.2	86.1 ± 5.2
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	25.2 ± 5.0	25.3 ± 5.5	26.5 ± 6.5	24.8 ± 6.7
白血球 ($\times 100/\text{mm}^3$)	73 ± 14	70 ± 19	72 ± 16	71 ± 19

意の正相関がみられた。なお、網状赤血球、血清鉄、フェリチンおよび不飽和鉄結合能の経時的検索は十分施行していないが、急性中毒症状等を示した症例は認められな

かった。また、3例の慢性腎不全による腎性貧血患者に対し EPO 製剤を投与したが貧血の改善と血小板数との間には一定の傾向はみられなかった（表5）。

表4 症例2の経口剤と鉄剤静注後の末梢血検査値の推移

	0	1M	2M	0	1W	2W	3W	中止後
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	366	387	383	397	371	368	367	368
Hb (g/dl)	10.7	11.5	11.2	11.1	10.9	10.8	10.4	11.2
HCV	91.3	93.8	94.5	93.2	91.1	89.7	89.4	91.3
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	18.5	18.5	20.7	19.6	15.3	13.1	11.8	15.5
白血球 ($/\text{mm}^3$)	5000	5000	4400	4200	4100	4300	3900	3600

症例5-1および5-2の末梢血検査値の推移

5-1	0	1W	2W	中止後
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	417	431	453	425
Hb (g/dl)	9.8	10.4	11.9	9.2
HCV	76.7	78.4	82.1	75.1
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	24.9	23.9	21.1	30.1
白血球 ($/\text{mm}^3$)	6000	6100	7300	7700

5-2	0	1W	2W	中止後
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	402	431	464	468
Hb (g/dl)	8.5	9.1	10.8	11.8
HCV	68.4	71.9	57.5	74.6
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	21.3	21.7	17.9	20
白血球 ($/\text{mm}^3$)	6500	4400	4800	6400

症例9の末梢血検査値の推移（8W まで2A/W, 10~12W は1A/W）

	0	2W	4W	6W	8W	10W	12W	中止後
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	371	426	469	548	529	455	451	478
Hb (g/dl)	7	8.4	9.6	12.5	13.5	12.3	13.3	11.6
HCV	65.8	68.3	72.9	76.5	80.3	84	90.7	80.1
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	29.1	27.1	26.5	23	17.9	22.3	25	26.5
白血球 ($/\text{mm}^3$)	5000	4600	4600	5200	4500	7200	6000	5100

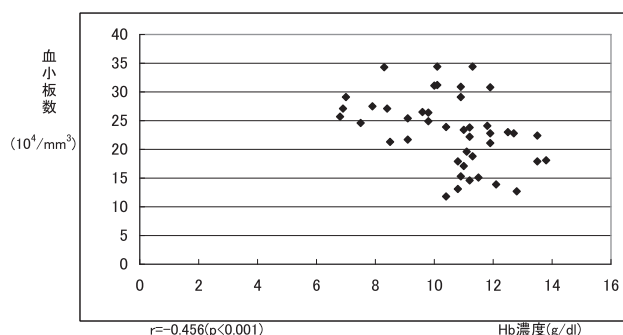


図1 鉄欠乏性貧血患者の血小板数とHb濃度との相関

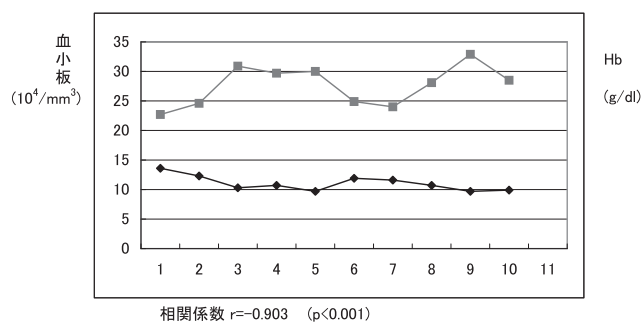


図2 貧血、高血圧、副甲状腺機能亢進症患者のHb濃度と血小板数（79歳、女性）異食症（生米を食べる）合併

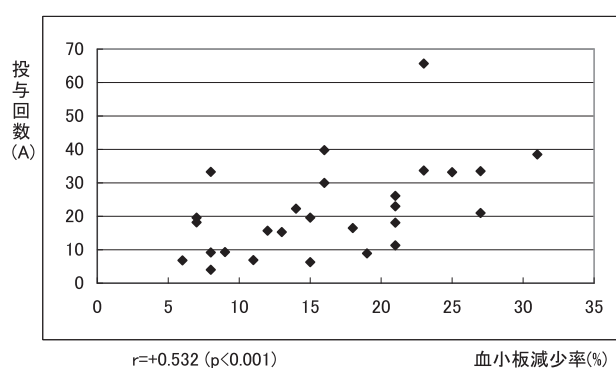


図3 シデフェロン投与回数と血小板減少率との相関関係

表5 慢性腎不全症例-1 78歳男性：糖尿病性腎不全，高血圧

	0W	1W	2W	3W	1M	2M	3M
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	256	267	—	301	307	343	296
Hb (g/dl)	7.8	8.5	—	9.5	9.4	10.7	8.4
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	27.6	25.3	—	23.2	21.9	23.3	19.8
BUN (mg/dl)	82	90	—	86	91	—	108
Creatinine (mg/dl)	5.1	6.2	—	6.7	6.7	—	7.6
エボジン	皮下注	1A/1W	1A/1W	1A/1W	1A/1M	1A/1M	1A/1M

慢性腎不全症例-2 73歳女性：糖尿病性腎不全，高血圧，高脂血症

	0W	1W	2W	3W	4W	5W	6W
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	207	246	255	286	—	354	364
Hb (g/dl)	6	7	7.4	8.8	—	10.8	11.3
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	10.4	15.7	15.8	17	—	23.6	13.5
BUN (mg/dl)	55	33	35	—	—	55	40
Creatinine (mg/dl)	2.1	3.2	2.4	—	—	1.9	2.5
エボジン	皮下注	2A/1W	2A/1W	2A/1W	1A/1W	1A/1W	1A/1W

慢性腎不全症例-3 74歳女性：慢性腎炎

	0W	1W	2W	3W	4W	5W
赤血球 ($10^4/\text{mm}^3$)	244	263	266	274	286	271
Hb (g/dl)	8.4	9.2	9.2	9.8	10	9.6
血小板 ($10^4/\text{mm}^3$)	20.1	24.9	19.4	20.2	20.5	21.8
BUN (mg/dl)	42	—	—	—	45	—
Creatinine (mg/dl)	5	—	—	—	4.8	—
エボジン	皮下注	2A/1W	2A/1W	2A/1W	2A/1W	1A/W

考 察

鉄剤静注により血小板減少をきたしたという報告^{2,5)}と、鉄欠乏性貧血では二次性血小板増加症が認められているも¹⁻⁵⁾、その病態成因は必ずしも明らかでない。Grossら²⁾は高度の貧血では赤血球と血小板とも低下、Hb 4～9 g/dlの貧血では両者は負相関を示しており、鉄剤iv(im)にて投与5日にreticulocytesと血小板の増加を認め、その後、血小板の減少を報告している。また、長谷

川ら⁵⁾は婦人科疾患の鉄欠乏性貧血にシデフェロン静注の報告をしているが、その詳細を検討すると血小板数とHbの相関は $r=-0.492$ ($n=25$)、Kukuら⁶⁾は $r=-0.192$ ($n=615$)、著者の成績では $r=-0.456$ ($p<0.001$)と有意の負相関を示し、Grossら²⁾の報告と同様である。また、長谷川らの報告⁵⁾ではシデフェロン静注投与後に64%の頻度に前値より血小板は低下している。ただし、25例の血小板数の変化は 29.2 ± 10.0 から 26.4 ± 7.8 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)で有意ではなかったが、16例の血小板低下群

のそれは 31.8 ± 11.3 から 22.0 ± 5.9 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)と有意の低下 ($p < 0.01$)を示していた。また、鉄剤静注総量と血小板減少率 (%) は $r = +0.518$ ($p < 0.001$)、著者の成績でも $r = +0.361$ ($p < 0.01$)、さらに、静注回数と血小板減少率のそれは $r = +0.532$ ($p < 0.001$)であり、シデフェロン静注と血小板減少との関連が示唆された。これらの所見は、経口鉄剤投与群では明らかな臨床的变化は認められず、本剤静注の影響と考えられるが、症例9のように投与量と投与間隔の間に問題があるかもしれない。事実、本剤投与を中止すると、軽度の貧血の再増悪と血小板数の増加が認められた。すなわち、血小板数は 17.7 ± 4.1 から 23.3 ± 6.6 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)となった(表2)。

次に、鉄剤投与の代謝の観点から見てみると、シデフェロンの組成はデキストリン及びクエン酸を配位した水酸化第二鉄の高分子錯体である。これらからみて、添加物単独では血小板減少を惹起するとは考えにくく、鉄剤静注による生体の二次反応が考えられる。一般的に、静脈内に投与された鉄は網内系組織である肝臓、脾臓および骨髄にすばやく取り込まれ、組織重量当たりでは脾臓の取り込みが最も多く、投与鉄剤としては骨髄と肝臓に90%移行しているようである^{1,7)}。従って、鉄剤を静注すると各網内系機能は亢進しており、名加ら⁷⁾のラットの実験系では肝臓のクッパー細胞への鉄取り込みは血中鉄消失時間に反映されるとしている。現在では erythropoietin (EPO) と thrombopoietin (TPO) の作用が重要視されている⁸⁻¹³⁾。しかし、今回の臨床成績において、EPO 投与腎性貧血患者ではその反応には多様性がみられた。Loo ら³⁾ラットの実験で高容量 EPO 投与では血小板減少を示し、Akan ら⁴⁾は鉄欠乏性貧血患者の thrombopoietic cytokine を検討しているが、鉄剤投与で TPO には変化がなかったが、EPO レベルは治療後に有意の低下を報告している。また、臨床的には、著明な鉄欠乏性貧血と血小板増加症の患者で網膜静脈血栓症が報告⁸⁾されている。すなわち、鉄欠乏性貧血により誘導された高 EPO 血症が鉄剤投与により、その貧血が改善し、EPO により刺激されていた megakariocytopoiesis がなくなり、相対的高血小板血症が減少現象を示したと推察される。

他方、Tsukada ら⁹⁾は splenectomized mice では EPO 投与により dose response 的に末梢血小板数および骨髄 megakariocyte の増加を認め、intact mice にはその効果がみられないと報告している。Grossi ら¹⁰⁾も spleen cell-conditioned medium と EPO の相互性の関与を推察している。また、McDonald ら¹¹⁾は大量急性 EPO 投与と短期

間の低酸素状態は血小板数を増やすが、長期間の低酸素状況では血小板減少をきたすとし、この現象を erythrocyte と megakariocyte の precursor cell competition (stem-cell competition) としている¹¹⁾。従って、高度の鉄欠乏性貧血と長期間の相対的 hypoxia があると鉄剤静注の急性の反応性は各々異なると考えられる¹¹⁻¹³⁾。それらは、慢性腎不全3症例や症例2(血小板のみ減少)と Gross ら²⁾が示した高度貧血と軽度貧血の場合など、thrombopoietic cytokine の¹²⁾ megakariocyte への影響に多様性を生じているかもしれない。

(本論文は阿南医師会症例報告会および阿南医報 No 162, 25-29, 2010において発表した。)

謝 辞

本論文作成にあたり、日本臓器 名加富紫生氏のご協力ご指導に深謝致します。

文 献

- 1) 新津洋司郎, 加藤淳二: 血液疾患診療マニュアル. 鉄欠乏性貧血. 日医会誌(特別号), 124: 140-145, 2000
- 2) Gross, S., Keefer, V., Newman, A. J.: The platelets in iron-deficiency anemia. I. The response to oral and parenteral iron. *Pediatrics*, 34: 315-323, 1964
- 3) Loo, M., Beguin, Y.: The effect of recombinant human erythropoietin on platelet counts is strongly modulated by the adequacy of iron supply. *Blood*, 93: 3286-3293, 1999
- 4) Akan, H., Guven, N., Aydogdu, I., Arat, M., *et al.*: Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.*, 103: 152-156, 2000
- 5) 長谷川博之, 平井博, 杉本修: 産婦人科領域における鉄欠乏性貧血に対するフェリコンの治療成績. 基礎と臨床, 9: 96-100, 1975
- 6) Kuku, I., Kaya, E., Yologlu, S., Gokdeniz, R.: Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. *Platelet*, 20: 401-405, 2009
- 7) 名加富紫生, 岡田裕子, 満田賢二, 小池康司, 他: ラットにおけるフェリコンおよび3種の静注用鉄剤の血漿中消失とクッパー細胞への取り込み. 腎と透析, 60: 159-164, 2006

- 8) Nagai, T., Komatsu, N., Sakata, Y., Miura, Y., *et al.* : Iron deficiency anemia with marked thrombosis complicated by central retinal vein occlusion. *Int. Med.*, **44** : 1090-1092, 2005
- 9) Tsukada, J., Misago, M., Kikuchi, M., Sato, T., *et al.* : The effect of high doses of recombinant human erythropoietin on megakaryocytopoiesis and platelet production in splenectomized mice. *Br. J. Haematol.*, **76** : 260-268, 1990
- 10) Grossi, A., Vannucchi, A. M., Rafanelli, D., Rossi, F. P., *et al.* : Recombinant human erythropoietin has little influence on megakaryocytopoiesis in mice. *Br. J. Haematol.*, **71** : 463-468, 1989
- 11) McDonald, T. P., Clift, R. E., Cottrell, B. M. : Large, chronic doses of erythropoietin cause thrombocytopenia in mice. *Blood*, **80** : 352-358, 1992
- 12) Beguin, Y. : Erythropoietin and platelet production. *Haematol.*, **84** : 541-547, 1999
- 13) McDonald, T. P., Cottrell, B. M., Steward, S. A., Clift, R. E., *et al.* : Comparison of platelet production in two strains of mice with different model megakaryocyte DNA ploidies after exposure to hypoxia. *Exp. Hematol.*, **20** : 51-56, 1992

Clinical study on patients to be have caused thrombocytopenia by intravenous iron administration

Hiroaki Mitani

Mitani Clinic, Anan-shi, Tokushima, Japan

SUMMARY

Recently it was reported that the pathogenesis and the responsibility to patients with iron deficiency anemia by iron medicine administrations were differently indicated respectively. What's more there were recognized the various responses for bone marrow on secondary hyperthrombocytosis to depend on iron deficiency anemia. This time, in a reverse way, it was admitted the improvement of iron deficiency and thrombocytopenia, besides the discontinuance of iron administrations were slightly woken out of the aggravation of iron deficiency anemia and increased thrombocyte. The responsibility of erythropoietin to target organs were differentiated by the situations of severe anemia, the durations of hypoxia and complicated diseases. The diversity of it's responsibility to bone marrow, liver and spleen were admitted, moreover on this results of iron administration for iron deficiency anemia peripheral blood platelet and blood Hb concentration was negative correlation, but that's decreasing rate (%) and iron administration dose was positive correlation. While on the patients with renal failure erythropoietin administration were not uniformed in counts of platelet and Hb concentration.

On these effects it was thought that each of the pathogenesis and the responsibility of thrombopoietic cytokines to target organs were disagreed respectively.

Key words : iron deficiency anemia, thrombocytopenia, erythropoietin